

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-275575

⑬ Int.Cl.⁴
C 07 D 303/48
// A 61 K 31/495

識別記号 庁内整理番号
7252-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)11月14日

ABE
ABS
AED

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 ピペラジン誘導体

⑯ 特 願 昭62-112140

⑰ 出 願 昭62(1987)5月8日

⑱ 発 明 者 真 崎 光 夫 千葉県千葉市真砂5-11-6
⑲ 発 明 者 森 藤 直 哉 埼玉県久喜市下早見1133-29
⑳ 発 明 者 原 薫 埼玉県三郷市早稲田6-19-6
㉑ 発 明 者 武 田 裕 光 埼玉県北葛飾郡鷺宮町栄1-5-17
㉒ 発 明 者 真 崎 知 生 茨城県新治郡桜村竹園3-201-1
㉓ 出 願 人 日本ケミファ株式会社 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

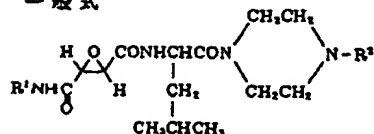
明 細 書

1 発明の名称

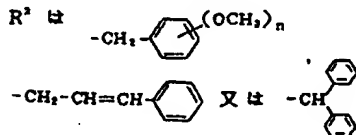
ピペラジン誘導体

2 特許請求の範囲

一般式



(式中 R¹ はアルキル基又はアラルキル基を示し、R² は

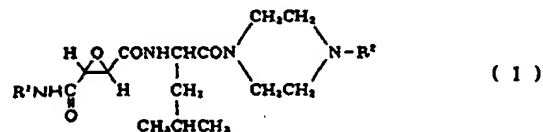


を示し、n は 0 ないし 3 の整数を示す。)

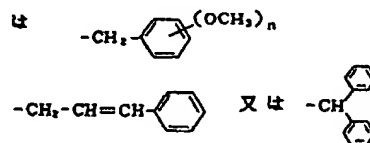
で表されるピペラジン誘導体。

3 発明の詳細な説明

本発明は、ピペラジン誘導体に関し、更に詳しくは、次の一般式 (I)



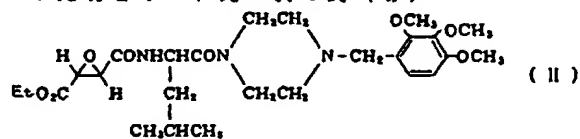
(式中 R¹ はアルキル基又はアラルキル基を示し、R² は



を示し、n は 0 ないし 3 の整数を示す。)

で表されるピペラジン誘導体に関する。

本発明者らは、先に次の式 (II)



で表される化合物およびその誘導体が、心筋梗塞症の予防または治療剤として有用であることを見出し、特許出願している。(真崎ら、特開昭 57-169478, 58-126879)

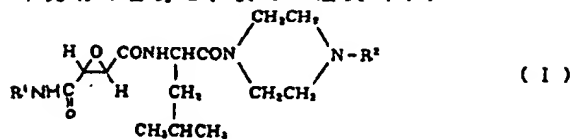
原ら (バイオメディカルリサーチ 4 (1) 121 ~ 124 ページ, 1983 年) は、上記の式 (II)

で表されるビペラジン誘導体が、チオール基が活性の発現に関与する蛋白分解酵素であるババインカルシウムイオン活性化ニュートラル・プロテアーゼ(CANP)などに対する阻害活性を有することを確認している。

ところで、上記の式(II)で表されるビペラジン誘導体は、経口投与の場合、薬効発現のための有効な血中濃度を得るためには、高用量を用いる必要がある。しかしながら高用量を用いる場合には、長期使用すると副作用が発現することもあり、低用量で有効な血中濃度を得て薬効を発現させる物質が求められていた。本発明者らは上記の事情に鑑み、鋭意研究を行った結果、上記一般式(I)で表されるビペラジン誘導体が、経口投与においてもチオール基が活性の発現に関与するプロテアーゼの活性を阻害することを見出し、本発明を完成した。

本発明を以下詳細に説明する。

本発明の目的は、次の一般式(I)



(式中R¹及びR²は前記と同じ)

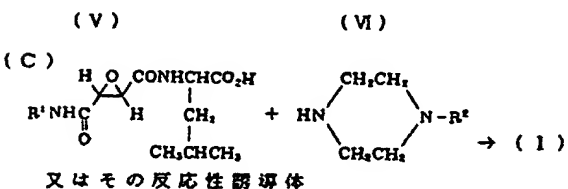
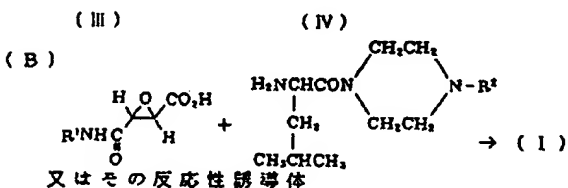
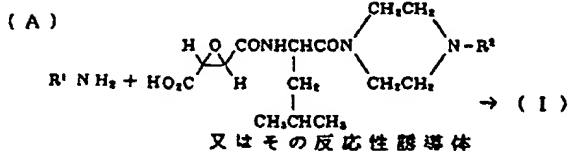
で表されるビペラジン誘導体を提供することにある。

上記一般式(I)で、R¹で示されるアルキル基として、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基が挙げられ、アラルキル基として、ベンジル基、フェニルエチル基、ベンズヒドリル基が挙げられ、これらは置換基としてハロゲン等を有していてもよい。

一般式(I)中のオキシランは、トランス体、すなわち(2S, 3S)または(2R, 3R)配位の方が好ましい。

また、一般式(I)の化合物の酸付加塩、すなわち塩酸、臭化水素塩、酢酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸などの塩も本発明に含まれる。

一般式(I)で表されるビペラジン誘導体は、例えば、以下で示す方法等により得られる。



上記(A)、(B)、(C)の各縮合反応は、通常の酸クロライド法または混合酸無水物法、あるいは、

公知の縮合剤、例えば1-メチル-2-クロロピリジニウムトシレートなどの1-アルキル-2-ハロピリジニウム塩、又はN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド又はN-ヒドロキシコハク酸イミドとの組合せ等により、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、又は無存在下、塩化メチレン塩化エチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、-10~40℃で、好ましくは、-5~30℃で行われる。

本発明化合物が心筋梗塞の治療及び予防剤として有用であることは、特開昭58-126879等に記載の方法により確認される。

一方、ババインに対する活性阻害は、バイオメディカルリサーチ4(1)12.1~12.4ページ、1983年等に記載の方法により確認される。すなわち、本発明化合物である(2R, 3R)-2-ベンジルカルバモイル-3-[(S)-3-メチル-1-[4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ビペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン 1/2硫酸

塩を用いたババインの阻害活性の IC_{50} は 5.5×10^{-8} M であった。

又、前記式(II)で表されるエチルエステル体が経口投与で用いられにくいことは、該化合物をウサギ血清中に5分間置いた実験系で、52%の残存率しか有さないことからもうかがえるが、本発明化合物は、同様な実験で有意の残存率を示した。
このことは本発明化合物の分解酵素に対して抵抗性が高いことを示した。消化管での吸収が低下し経口投与に有効であることを示している。

本発明化合物の臨床上的使用としては、心筋梗塞の予防及び治療剤、チオールプロテアーゼの関与する疾患である炎症、筋ジストロフィー、腎性高血圧症の治療剤が挙げられる。

本発明における一般式(I)の化合物及びその塩の投与量は、化合物の種類及び症状の程度によって異なるが、経口投与の場合、通常は1日約10mg~1gを患者に投与すればよい。

一般式(I)で表される化合物及びその塩は、通常は製剤的担体と共に製剤組成物の形態とされる。担体としては、使用形態に応じた薬剤を調製するのに通常使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、

リコール、ポリオキシエチレンソルビット、ソルビタンエステル等を挙げることができる。この際等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを含有させてもよく、また、通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤、保存剤等を必要に応じて含有させてもよい。

次に実施例、参考例を挙げて本発明を具体的に説明する。

増量剤等の希釈剤あるいは賦形剤が用いられる。

投与形態としては、注射剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、錠剤などいずれの形態でも可能である。

錠剤の形態として用いるに際しては、担体として、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、ブドウ糖、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、ステアリン酸塩、ホウ酸末、固体ポリエチレングリコール等の滑沢剤等、この分野で広く用いられているものを使用することができる。更に必要に応じて糖衣錠、ゼラチン被包錠、フィルムコーティング錠等にもすることもできる。

注射剤として調製される場合には、希釈剤として、例えば水、エチルアルコール、プロピレン

参考例1

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - { 4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - { 4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (14.0g) のエタノール (100ml) 溶液に氷冷下 0.48N - 水酸化ナトリウム - エタノール溶液 (55.9ml) を加えて室温で2.5時間攪拌した。減圧下エタノールを留去し、水を加えて不溶成分を分別し、母液を減圧下濃縮乾固して、(2R, 3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - { 4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として13.5

9 (収率98%)を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 900

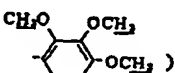
NMR (DMSO- d_6) δ :

0.90 (6H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$)

1.30~1.70 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)

2.35 (4H, m, $-\text{CON}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-$)

3.00~3.70 (8H, m, $-\text{CON}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}-\text{CH}-$)

3.76 (9H, m, )

4.70 (1H, m, $-\text{NHCH}_2-\text{CO}-$)

6.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

6.88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)

8.08 (1H, d, $-\text{NHCO}-$)

$[\alpha]_D^{25} = -43.8^\circ$ ($c=1$, H_2O)

実施例 1

(1) (2R, 3R) - 2-エチルカルバモイル-3-[(S)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン

参考例1で得たナトリウム塩10.0g(19mmol)を塩化メチレン40mlに溶かし、0°Cにて1-メチル-2-クロロピリジニウムトシレート(7.0g, 22.8mmol)を加え、0°C, 30分、室温にて80分攪拌する。これに、エチルアミン塩酸塩(1.6g, 22.8mmol)、トリエチルアミン(4.7g, 45.6mmol)を塩化メチレンに懸濁させたものをゆっくり加える。室温にて1.5時間攪拌の後、溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出する。水、飽和食塩水で洗浄した後、無水芒硝で乾燥し、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体の標題化合物3.7gを得る。

参考例 2

(2R, 3R) - 3-[(S)-3-メチル-1-{4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム塩

(2R, 3R) - 3-[(S)-3-メチル-1-{4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを用い、参考例1と同様にして、標題化合物を得る。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2955, 1630, 1450, 1385, 1235, 1145, 1000, 970, 900, 740, 695

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.7~1.8(9H, m), 2.0~2.7(4H, m), 2.7~3.9(8H, m), 4.8~5.2(1H, m), 5.9~6.6(2H, m), 7.1~7.5(5H, m)

$[\alpha]_D^{25} = -53.9^\circ$ ($c=1.05$, メタノール)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300, 2950, 1650, 1530, 1495, 1480, 1280, 1080, 1050, 1000, 900, 800

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.9(6H, d $\times 2$, $J=6\text{Hz}$), 1.1(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1.3~1.7(3H, m), 2.3~2.6(4H, m), 3.1~3.5(2H, m), 3.3~3.8(8H, m), 3.8~3.9(9H, s $\times 3$), 4.8~5.1(1H, m), 6.1(1H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.6(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.9(2H, d $\times 2$, $J=8\text{Hz}$)

$[\alpha]_D^{25} = -44.0^\circ$ ($c=1.005$, メタノール)

(2) (2R, 3R) - 2-エチルカルバモイル-3-[(S)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン 1/2硫酸塩

上記で得たアミド体3.4g(6.4mmol)をアセトン30mlに溶かし、1 NH_4SO_4 / アセトン(6.1ml)を加え、溶媒を減圧留去する。残留物をアセトンに加熱溶解させ、室温にて一夜攪拌する。析

出した結晶をろ取して、減圧下で乾燥し、白色粉末の標題化合物1.1gを得る。

I R $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3280, 2950, 1660, 1540, 1470, 1280, 1230, 1100, 1040, 960, 900, 810, 610, 460
 NMR (CDCl_3) δ : 0.8-1.0(6H, m), 1.1(3H, t, J = 7Hz), 1.3-1.7(3H, m), 2.6-3.7(6H, m), 3.6(1H, s), 3.7(1H, s), 3.7-4.2(9H, s \times 2), 3.7-4.2(4H, m), 4.1-4.2(2H, s), 4.6-5.0(1H, m), 6.7(1H, d, J = 9Hz), 6.9(1H, d, J = 9Hz), 7.3(1H, d, J = 9Hz), 7.2-7.6(1H, broad S)
 $[\alpha]_D^{22} = -39.5^\circ$ (c = 0.950, メタノール)

実施例2

(1) (2R, 3R) - 2-ベンジルカルバモイル-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン

(2) (2R, 3R) - 2-ベンジルカルバモイル-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン 1/2硫酸塩

上記で得たアミド体4.3g(7.4mmol)に対し、1NH₂SO₄/アセトン(7.1ml)、アセトン40mlを用い、実施例1-(2)と同様にして標題化合物3.1gを白色粉末として得る。

I R $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3280, 2950, 1680, 1630, 1540, 1470, 1280, 1240, 1100, 980, 900, 700, 600, 460
 NMR (CDCl_3) δ : 0.8-1.0(6H, m), 1.3-1.7(3H, m), 2.5-4.3(4H, m), 3.6(1H, d, J = 2Hz), 3.7(1H, d, J = 2Hz), 3.8-3.9(9H, s \times 3), 4.1(2H, s), 4.4(2H, d, J = 6Hz), 4.6-5.0(1H, m), 6.6(1H, d, J = 9Hz), 6.9(1H, d, J = 9Hz), 7.2(6H, m), 7.9(1H, m)
 $[\alpha]_D^{22} = -36.6^\circ$ (c = 0.942, メタノール)

参考例1で得たナトリウム塩10.0g(19mmol)に対し、ベンジルアミン(2.5g, 22.8mmol)、1-メチル-2-クロロピリジニウムトシレート(7.0g, 22.8mmol)、トリエチルアミン(2.4g, 22.8mmol)、塩化メチレン80mlを用い、実施例1-(1)と同様にして標題化合物4.7gを白色固体として得る。

I R $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300, 2950, 1660, 1530, 1490, 1460, 1280, 1090, 1040, 1000, 900, 800, 700
 NMR (CDCl_3) δ : 0.9(6H, d \times 2, J = 6Hz), 1.3-1.8(3H, m), 3.3-3.7(4H, m), 3.5(2H, s), 3.5(1H, d, J = 2Hz), 3.6(1H, d, J = 2Hz), 3.9(9H, s \times 3), 4.4(2H, d, J = 6Hz), 4.7-5.1(1H, m), 6.6(1H, d, J = 9Hz), 6.8(1H, t, J = 6Hz), 6.9(2H, d \times 2, J = 9Hz), 7.2-7.3(5H, broad S)
 $[\alpha]_D^{22} = -40.0^\circ$ (c = 1.018, メタノール)

実施例3

(1) (2R, 3R) - 2-エチルカルバモイル-3-[(S)-3-メチル-1-(4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジン-1-イルカルボニル)ブチルカルバモイル]オキシラン

参考例2で得たナトリウム塩2.258g(5mmol)をジクロロメタン(12ml)に溶解し、冷却した。これに2-クロロ-1-メチルピリジニウムトシレート1.789g(6mmol)を加え、氷冷下で45分間、室温で1時間攪拌した後、塩酸エチルアミン0.489g(6mmol)およびトリエチルアミン1.214g(12mmol)のジクロロメタン溶液8mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶液を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標題化合物1.06gを微黄色固体として得た。

I R ν_{\max}^{NaCl} cm^{-1} : 3280, 2960, 1690, 1670, 1630, 1530, 1445, 1230, 995, 970, 890, 740, 690
 NMR (CDCl_3) δ : 0.92(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 0.98(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.14(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.3-1.8(3H, m), 2.3-2.6(4H, m), 3.17(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.37(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.47(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.54(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.3-3.7(4H, m), 4.7-5.1(1H, m), 5.9-6.1(1H, m), 6.1-6.7(2H, m), 6.7-6.9(1H, m), 7.1-7.4(5H, m)

(2) (2R, 3R) - 2-エチルカルバモイル-3-[(S)-3-メチル-1-{4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジーン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン 1/2硫酸塩

上記で得たアミド体1.05g(2.30mmol)をアセトン10mlに溶解し、1 NH_4SO_4 /アセトン2.18mlを加え減圧下溶媒を留去した。これをアセトン

参考例2で得たナトリウム塩3.386g(7.5mmol)をジクロロメタン15mlに溶解し、氷冷した。これに2-クロロ-1-メチルピリジニウムトシレート2.698g(9mmol)を加え、氷冷下で40分間、室温で1時間攪拌した後ベンジルアミン0.804g(7.5mmol)およびトリエチルアミン0.911g(9mmol)のジクロロメタン溶液15mlを加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物2.09gを微黄色固体として得た。

I R ν_{\max}^{NaCl} cm^{-1} : 3290, 1690, 1670, 1630, 1525, 1450, 1230, 995, 970, 895, 740, 690
 NMR (CDCl_3) δ : 0.91(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 0.98(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.3-1.8(3H, m), 2.3-2.6(4H, m), 3.17(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.3-3.7(4H, m), 3.50(1H, d, $J=2\text{Hz}$),

5mlで再結晶し、減圧下室温で一晩乾燥することにより、標題化合物0.66gを白色結晶として得た。

I R ν_{\max}^{NaCl} cm^{-1} : 3280, 2960, 1655, 1530, 1450, 1220, 1150, 1125, 1050, 960, 895, 750, 690, 620, 580
 NMR (CDCl_3) δ : 0.7-1.0(6H, m), 1.11(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.3-1.7(3H, m), 2.8-4.2(14H, m), 4.8-5.0(1H, m), 6.1-6.8(2H, m), 7.0-7.6(7H, m), 8.0-8.8(1H, broad s)
 $[\alpha]_D^{25} = -38.5^\circ$ ($c=1.07$, メタノール)

実施例4

(1) (2R, 3R) - 2-ベンジルカルバモイル-3-[(S)-3-メチル-1-{4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジーン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン

3.61(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 4.43(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.7-5.1(1H, m), 6.0-6.9(4H, m), 7.1-7.4(10H, m)

(2) (2R, 3R) - 2-ベンジルカルバモイル-3-[(S)-3-メチル-1-{4-(3-フェニル-2-プロペニル)ピペラジーン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン 1/2硫酸塩

上記で得たアミド体2.39g(4.61mmol)をアセトン20mlに溶解し、1 NH_4SO_4 /アセトン4.38mlを加え、減圧下濃縮乾燥した。これにエーテル40mlを加え、室温で攪拌した。そしてろ過してエーテル洗浄し、減圧下室温で一晩乾燥させることにより、標題化合物2.17gを微黄色固体として得た。

I R ν_{\max}^{NaCl} cm^{-1} : 3280, 1650, 1520, 1450, 1120, 1025, 960, 745, 695, 615

NMR (CDCl₃) δ : 0.7-1.0(6H, m), 1.3-1.7
 (3H, m), 2.5-3.2(4H, m), 3.3-4.1(8H, m),
 4.3-4.5(2H, m), 4.6-5.0(1H, m), 6.0-6.8
 (2H, m), 7.0-7.9(12H, m), 8.2-9.5(1H,
 broad s)

$[\alpha]_D^{25} = -37.4^{\circ}$ (c = 1.04, メタノール)